

ANOVULAÇÃO CRÔNICA HIPERANDROGÊNICA - SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Laura Ferreira Santana, Flávia Raquel Rosa Junqueira, Rosana Maria dos Reis

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) ou hiperandrogenismo ovariano é a causa mais frequente de excesso de produção de androgênios em adolescentes e mulheres jovens, com incidência de 6 a 10% das mulheres no menacme¹. Do ponto de vista prático, a maioria dos autores considera o hiperandrogenismo ovariano de manifestação peripuberal ou pós puberal como a mesma entidade clínica².

Fisiopatologia

O início do distúrbio hormonal se dá por um aumento na produção de androgênios, que pode ter várias origens:

- 1) Disfunção adrenal durante o processo puberal (adrenarca),
- 2) Resistência à insulina, com consequente hiperinsulinemia e estímulo das células da teca ovariana, causando aumento na produção de androgênios,
- 3) Obesidade, visto o adipócito ser fonte importante de androgênios.

Os androgênios em excesso são convertidos em estrona nos tecidos periféricos. A estrona inibe a dopamina hipotalâmica e, conseqüentemente, há aumento dos pulsos de GnRH, elevando a produção de LH, estimulando as células da teca ovariana a produzir androgênio. A redução da dopamina hipotalâmica pode levar, e em alguns casos, ao aumento de prolactina (~20%), que por sua vez estimula a adrenal a produzir mais androgênios. Este ciclo vicioso quebra completamente o ritmo natural dos mecanismos de retrocontrole (*feedback*) levando à anovulação crônica, o que causa distúrbio menstrual e infertilidade.

Os androgênios em excesso inibem o desenvolvimento de folículos, gerando os microcistos ricos em inibina, que inibem a produção de FSH. Como consequência há um aumento na relação LH/FSH circulante, que é patognomônica deste tipo de anovulação. A resistência à insulina causa também um distúrbio no metabolismo dos carboidratos, com maior risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus*, além de dislipidemia, hipertensão arterial e doença cardiovascular. As manifestações clínicas deste tipo de anovulação ocorrem geralmente após a menarca e o hiperandrogenismo acaba promovendo manifestações na pele e anexos como acne, seborréia e hirsutismo (Figura 1).

A resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória atualmente são consideradas os elementos fundamentais na etiopatogenia da SOP³. Essas alterações podem associar-se a um perfil lipídico aterogênico, alterações das adipocitocinas, especificamente níveis elevados de interleucina-6 (IL-6), baixas concentrações de adiponectina, leucocitose relativa e também aumento da adiposidade central com diminuição da massa magra. Esses fatores são considerados de risco para o desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo II e doença cardiovascular⁴⁻⁸. Por estes motivos tem sido sugerido que o hiperandrogenismo ovariano poderia ser considerado parte da síndrome metabólica, caracterizada entre outras alterações pela associação da obesidade, dislipidemia, hipertensão e resistência à insulina.

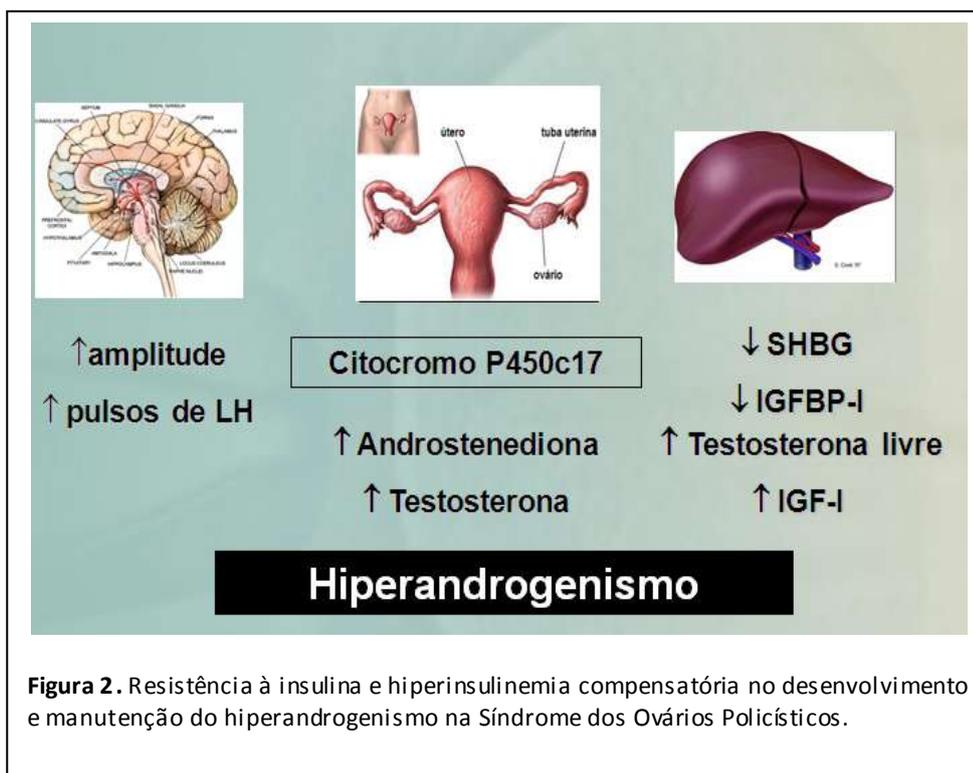
As meninas com pubarca precoce e baixo peso ao nascer para a idade gestacional têm um risco elevado para o desenvolvimento de SOP na adolescência⁹⁻¹⁰. As adolescentes com antecedentes de baixo peso ao nascer que não desenvolvem pubarca precoce apresentam alterações endócrino-metabólicas similares¹¹. Estas pacientes apresentam mesmo antes da puberdade um quadro biológico sugestivo de síndrome metabólica¹²⁻¹⁵. A clínica de SOP geralmente irá aparecer dois ou três anos depois da menarca¹⁶⁻¹⁷. As manifestações clínicas podem vir precedidas por uma fase clínica silenciosa, caracterizada por ciclos regulares, mesmo que anovulatórios¹⁷. Em ambos os casos, a hiperinsulinemia presente nestas meninas parece ter um papel chave no desenvolvimento desses transtornos metabólicos¹⁸⁻²⁰.

É importante comentar que a natureza exata da relação entre a hiperinsulinemia e o hiperandrogenismo ainda é considerada motivo de debate. Para exemplificar, podemos citar os estudos em adolescentes com SOP onde o tratamento com antiandrogênicos como a flutamida diminui o hirsutismo, o hiperandrogenismo, as concentrações de triglicérides e de LDL colesterol, porém têm efeitos variáveis sobre a

regularização dos ciclos menstruais e não diminui o risco de doença cardiovascular, uma vez que não modifica a hiperinsulinemia e nem aumenta as concentrações de HDL colesterol. Estes dados parecem indicar que o hiperandrogenismo não é o fator etiológico principal na gênese da hiperinsulinemia²¹⁻²².

A resistência à insulina, por sua vez, desempenha um papel chave no desenvolvimento e manutenção do hiperandrogenismo e está associada à obesidade em 50% das mulheres com SOP²³, sendo a obesidade considerada um fator agravante quando presente³. A insulina e os fatores de crescimento semelhantes à insulina como o IGF-1, aumentam tanto *in vivo* como *in vitro* a produção de androgênios ovarianos²⁴ e adrenais²⁵⁻²⁶. A insulina modula a atividade do IGF-1 e das proteínas transportadoras, a IGFBP-1, e inibe a síntese hepática da proteína transportadora dos hormônios sexuais (SHBG), levando como consequência a aumento das concentrações séricas de testosterona livre²⁷ (Figura 2). Cerca de 20 a 35% das adolescentes com SOP²⁸⁻²⁹ têm síndrome metabólica, comparada com 60% das mulheres com SOP na idade adulta³⁰. Aproximadamente 10% das mulheres com SOP irão desenvolver *diabetes mellitus II* com 40 anos de idade e um terço dessas mulheres terão alterações nos testes de tolerância oral à glicose³¹⁻³⁵.

A obesidade é um dos principais fatores associados a resistência insulínica em mulheres com SOP, embora a resistência à insulina seja desproporcional ao grau de adiposidade.



Diagnóstico

Devido ao fato da SOP ser uma síndrome que apresenta grande heterogeneidade clínica e biológica com diversas manifestações de diferentes fenótipos, com a presença de hiperandrogenismo, irregularidade menstrual e alterações dos ovários à ultrasonografia, torna-se necessária uma uniformidade de critérios para o seu diagnóstico. Em 1990, o National Institute of Health (NIH), nos Estados Unidos, definiu os critérios diagnósticos baseando-se na presença de disfunção ovulatória associada a manifestações de hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, desde que afastados outros diagnósticos que causassem hiperandrogenismo³⁶. Posteriormente, em 2003 a *European Society for Human Reproduction and Embriology* (ESHRE) e a *American Society for Reproduction Medicine* (ASRM), ampliando os critérios diagnósticos, estabeleceram o Consenso de *Rotterdam*, que considera SOP a presença de dois de três critérios diagnósticos: 1) História clínica de irregularidade menstrual, sendo mais freqüente a oligomenorréia;

2) Sinais clínicos e/ou laboratoriais de hiperandrogenismo, 3) Presença ecográfica de ovários policísticos, ou seja, volume ovariano maior que 10 cm³ e ou a presença de 12 ou mais folículos com tamanho entre 2 e 9 mm. Sendo necessária a exclusão de outras enfermidades como: hiperprolactinemia, tireoidopatias, hiperplasia adrenal clássica ou não clássica e síndrome de Cushing³⁷ (Figura 3).



Figura 3. Diagnóstico da Síndrome dos Ovários Policísticos segundo o Consenso de Rotterdam de 2003 e imagem de ultra-sonografia compatível com SOP.

A suspeita de SOP na adolescência deve ser realizada com bases em dados da história clínica e exame físico.

História Clínica

Com relação ao quadro anovulatório, é importante ressaltar que durante os dois primeiros anos após a menarca, aproximadamente 50% das adolescentes com ciclos menstruais regulares apresentam ciclos anovulatórios e são assintomáticas³⁸. Por outro lado, cerca de metade das adolescentes com ciclos menstruais irregulares têm características de SOP³⁹⁻⁴⁰, sendo que, em nosso meio, este achado atingiu cifras de 70%⁴¹.

A irregularidade menstrual nos primeiros anos após a menarca pode ser o sinal mais precoce de SOP na adolescência. É freqüente que as irregularidades se instalem de forma progressiva durante os primeiros anos e a partir do terceiro ano a menstruação vai se espaçando até o ponto de amenorréia secundária ⁴².

Com relação aos antecedentes pessoais são relevantes os dados da gestação, do parto, com interesse especial na duração da gestação, no peso e no comprimento ao nascer. Durante a primeira infância é preciso obter a idade de aparecimento dos pêlos pubianos e se foi acompanhado de outros sinais de puberdade. O ritmo de crescimento longitudinal e o aumento anual de peso podem ser avaliados mediante uma análise dos gráficos de velocidade de crescimento e da curva ponderal¹⁷. É importante estabelecer a idade da menarca e o início da irregularidade menstrual, mesmo sabendo que a presença de ciclos regulares, não exclui o diagnóstico.

Ao questionarmos sobre os antecedentes familiares, é freqüente encontrar a presença de quadros de hiperandrogenismo na mãe e nas irmãs da paciente e de dislipidemia e *diabetes mellitus tipo II* em outros familiares próximos⁴³.

Os sinais de hiperandrogenismo, como acne, hirsutismo, alopecia, em geral causam grande distorção da imagem corporal durante a adolescência e por esta causa são freqüentemente recordados. Convém estabelecer a idade com que aparecem, o grau de progressão e sua distribuição corporal, uma aparição insidiosa perimenarca nos faz pensar em SOP, já um aparecimento posterior e de instauração rápida requer um diagnóstico de exclusão de tumor ovariano ou adrenal.

Exame Físico

O exame físico deve valorizar o grau de hirsutismo, a presença de acne e a ausência de sinais de virilização (hipertrofia clitoriana, hipotrofia mamária, aumento da

massa muscular e alopecia). O escore de *Ferriman e Gallwey* modificado^{44,45} pode ser utilizado para avaliar o hirsutismo sendo, considerado positivos, valores superiores a oito (Anexo 2). Também é importante registrar peso, estatura, calcular o índice de massa corporal, aferir a pressão arterial e medir as circunferências da cintura e quadril, para valorizar a adiposidade central. A presença de *acantosis nigricans* é patognômica de resistência à insulina (Figura 4).



Exames complementares

Do ponto de vista analítico é importante determinar os androgênios basais: testosterona total ou testosterona livre ou cálculo do índice de testosterona livre [FAI= $(100 \times T) / SHBG$]⁴⁶ (FAI = *free androgen index*, T = testosterona, SHBG = *sex hormone-binding globulin*), 17-hidroxiprogesterona, sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA), colhidos na fase folicular precoce, ou seja, nos cinco primeiros dias do ciclo menstrual. A avaliação da função tireoidiana e da prolactina permite descartar a presença de outras endocrinopatias.

Tabela 1. Avaliação ultra-sonográfica de ovários policísticos

1. Pelo menos um dos seguintes: 12 ou mais folículos medindo 2-9 mm de diâmetro e/ou volume ovariano aumentado ($>10 \text{ cm}^3$). Se houver a evidência de um folículo dominante ($> 10 \text{ mm}$) ou de corpo lúteo, o ultra-som (US) deverá ser repetido no próximo ciclo.
2. A aparência subjetiva de policistose ovariana não pode substituir a definição acima descrita. A distribuição dos folículos pode ser omitida, tanto quanto o aumento da ecogenicidade ovariana. Apesar desta ser específica de ovários policísticos, existem evidências de que a medida do volume ovariano seja uma boa indicadora da quantidade de estroma ovariano na prática clínica.
3. Um único ovário consistente com esta definição já é suficiente para definir ovários policísticos.
4. Esta definição não se aplica para mulheres usando contraceptivos hormonais, pois o tamanho ovariano tende a ser reduzido, apesar de a aparência policística poder persistir.
5. As seguintes recomendações técnicas devem ser respeitadas:
 - Equipamento adequado é necessário e deverá ser operado por pessoal apropriadamente treinado.
 - Sempre que possível, deve-se preferir a abordagem transvaginal, particularmente em pacientes obesas.
 - Mulheres menstruando regularmente deverão ser submetidas à avaliação ultra-sonográfica na fase folicular precoce (3-5º dia do ciclo). Mulheres com oligo/amenorréia poderão ser submetidas à avaliação ao acaso ou entre os dias 3-5 após sangramento induzido por progestágenos.
 - O cálculo do volume ovariano deverá ser realizado usando-se a seguinte fórmula: $0,5 \times \text{comprimento} \times \text{largura} \times \text{espessura}$.
 - O número de folículos deverá ser estimado nos cortes longitudinal, transversal e ântero-posterior dos ovários. O tamanho folicular deverá ser expresso como uma média dos diâmetros medidos nos três cortes.

Na avaliação ultrassonográfica via abdominal, utilizada em adolescentes virgens, ocorre uma tendência a menor incidência de ovários com características de micropolicistose, quando comparados com estudos que utilizaram sondas endovaginais⁴⁷. Não está totalmente claro, na literatura se esta menor taxa de detecção ocorre devido à diferença de resolução entre as duas técnicas ecográficas. Outro dado que devemos mencionar é que na avaliação da ultra-sonografia pélvica para o estudo da

morfologia ovariana são detectados 8-26% de exames compatíveis com SOP em jovens saudáveis com ciclos ovulatórios⁴⁸.

Vale à pena ressaltar, que embora pelo Consenso de *Rotterdam*, a presença da resistência à insulina e da hiperinsulinemia compensatória não sejam elementos fundamentais para o diagnóstico de SOP, esses fatores desempenham um importante papel no desequilíbrio presente na esteroideogênese desta síndrome⁴⁹⁻⁵⁰. Consideramos importante a tentativa da sua detecção na adolescência devido os riscos, a longo prazo, na qualidade de vida destas meninas³¹. O exame padrão ouro para avaliação da resistência à insulina é o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, exame invasivo e pouco viável para utilização no consultório. O que avaliamos no dia a dia são correlações entre a glicemia e a insulina de jejum, denominados índices basais, que apresentam sensibilidade variável na detecção desta alteração⁵¹. Os valores da insulina de jejum e dos índices basais para a avaliação da resistência à insulina encontram-se na tabela 2.

Tabela 2. Insulina de jejum e índices basais para avaliação de resistência à insulina na população brasileira

ÍNDICE	VALOR DE CORTE
Insulina de jejum²¹ (μUI/mL)	>10,8
QUICKI⁵¹ ($1/\log I + \log G$)	<0,35
HOMA-IR⁵² ($G [mg/dL] \times 0,05551 \times I [\mu UI/mL] / 22,5$)	>2,7

QUICKI= *Quantitative insulin sensitivity check index*; HOMA-IR= *Homeostatic model assessment insulin resistance*.

Deve-se também avaliar o perfil lipídico, principalmente nas adolescentes com obesidade. O Consenso de *Rotterdam* sugere a realização de rastreamento para síndrome metabólica em todas as mulheres com SOP e portadoras de obesidade. Nesse consenso,

a síndrome metabólica foi definida, segundo os critérios do The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III⁵³, como a presença de pelo menos três dos critérios descritos na tabela 3.

FATOR DE RISCO	VALOR DE CORTE
Obesidade abdominal (circunferência da cintura)	> 88cm
Triglicérides	≥ 150mg/dL ou tratamento específico
HDL colesterol	<50mg/dL
Pressão sanguínea	≥ 130 / ≥ 85mmHg
Glicemia de jejum	≥ 100 ou em tratamento medicamentoso para hiperglicemia

Tabela 3. Critérios para detecção da síndrome metabólica (NCEP-ATP III⁵³)

Em adolescentes, com menos de 16 anos, os critérios acima não se aplicam. Neste caso, deve-se utilizar os parâmetros preconizados pela *International Diabetes Federation (IDF)*⁵⁴, conforme mostra a Tabela 4.

Idade (anos)	Medida cintura (cm)	Triglicérides	HDL-colesterol	PA	Glicemia
6 - <10	Percentil ≥90	Não pode ser diagnosticada. Medidas dever ser feitas, se história familiar positiva.			
10 - <16	Percentil ≥90	≥150 mg/dL	<40 mg/dL	≥130 mmHg sistólica ≥85 mmHg diastólica	>100mg/dl
>16	Critérios de Síndrome Metabólica em adultos.				

Tabela 4. Critérios para detecção da síndrome metabólica (IDP⁵⁴)

Diagnóstico Diferencial

As causas de hiperandrogenismo na adolescência podem ser classificadas em cinco categorias segundo sua frequência. A primeira causa é o hiperandrogenismo ovariano ou SOP, em que se encontram 80 % das pacientes. Em segundo lugar, vem o hirsutismo idiopático, que afeta 15% das mulheres, neste caso os níveis plasmáticos de androgênios são normais e os ciclos menstruais regulares, sendo que os possíveis mecanismos de ação envolvidos são o aumento na atividade da enzima 5 alfa redutase na pele ou as alterações nos receptores de androgênios. Em terceiro lugar, temos as formas tardias da hiperplasia adrenal congênita, que representam 1 a 5 % do total e finalmente os tumores produtores de androgênios. A Síndrome de Cushing e os prolactinomas são causas excepcionais de hiperandrogenismo⁵⁵.

Assim, para este diagnóstico diferencial, as dosagens basais já citadas anteriormente, de testosterona total ou testosterona livre ou cálculo do índice de testosterona livre, 17-hidroxiprogesterona, S-DHEA, além da dosagem de prolactina e TSH, são suficientes para este esclarecimento.

Tratamento

O tratamento da SOP em adolescentes é diretamente relacionado com as suas principais manifestações clínicas: irregularidade menstrual, hirsutismo/acne, obesidade e resistência à insulina. Várias são as opções terapêuticas para cada um destes itens e um mesmo tratamento pode ser utilizado para mais de um sintoma, sendo que essa escolha deverá ser individualizada para cada adolescente.

Na idade adulta essas meninas, com SOP, pela presença de ciclos anovulatórios, poderão ter dificuldade para engravidar, sendo que 70% dos casos de infertilidade por fator ovulatório devem-se a essa síndrome⁵⁶. No entanto, 60% das mulheres com SOP

são férteis⁵⁶. O tratamento nos casos de infertilidade consiste no uso de medicamentos indutores da ovulação, no momento oportuno⁵⁷, e essa informação deve ser fornecida sempre no sentido de tranquilizar tanto a adolescente como a família.

Irregularidade Menstrual

A anovulação crônica, característica marcante da SOP, manifesta-se como irregularidade menstrual em adolescentes, que pode variar de sangramento uterino anormal a quadros de oligomenorréia. O tratamento do sangramento disfuncional visa diminuir o risco de anemia, tem terapêutica similar tanto em adolescentes com SOP ou sem esta enfermidade. A terapêutica consiste na promoção de ciclos regulares, controle do sangramento e evitar a sua recorrência. Corrigir a oligomenorréia objetiva prevenir o desenvolvimento de hiperplasia endometrial, associado ao risco de carcinoma endometrial que pode ocorrer na idade adulta.

Os contraceptivos orais compostos por estrogênio e progesterona são considerados o tratamento de primeira linha para adolescentes com SOP e irregularidade menstrual, em especial naquelas com alterações cutâneas e hirsutismo. O componente progestagênio inibe a proliferação endometrial, prevenindo a hiperplasia endometrial. A inibição da atividade do eixo hipotálamo hipofisário gonadal reduz a produção ovariana de androgênios, bem como, aumenta os níveis séricos de SHBG, o que implica em diminuição da concentração de testosterona livre. Ocorre a normalização dos níveis de androgênios na maioria dos casos, entre 18 e 21 dias. A eficácia do tratamento poderá ser avaliada após três meses do seu início, com avaliação clínica dos sintomas basicamente, no entanto, os níveis de androgênios também podem ser utilizados para este fim^{2, 58}.

O uso de progestagênios isolados de maneira cíclica também poderá ser utilizado no tratamento da irregularidade menstrual, porém não é eficaz para a melhora do hirsutismo⁵⁹⁻⁶⁰. Podem ser utilizados os progestágenos, descritos no Anexo 5, durante 7 a 10 dias por mês. O uso destes medicamentos apenas regulariza o ciclo menstrual e não causa melhora do hiperandrogenismo. Os efeitos colaterais dos progestagênios incluem sintomas depressivos, retenção hídrica e mastalgia. As adolescentes devem ser informadas que o seu uso não tem efeito contraceptivo, o que pode ser motivo de grande preocupação para jovens com atividade sexual.

Hirsutismo e Acne

O hiperandrogenismo é manifestado clinicamente por uma das seguintes alterações: hirsutismo, acne, alopecia, seborréia, hiperhidrose ou hidradenite supurativa. O hirsutismo pode ser tratado com medidas cosméticas e dermatológicas e com terapia endócrina⁶¹. A terapêutica na acne varia do uso de retinóides a agentes antimicrobianos específicos. Informações mais específicas sobre seu tratamento podem ser encontradas no capítulo Hirsutismo.

A obesidade e a resistência à insulina

O tratamento da obesidade melhora a ovulação e o excesso de androgênios em mulheres com SOP. Mesmo que a recomendação de perda de peso, com mudança de hábitos e estilo de vida seja a principal indicação terapêutica em todas as mulheres com SOP e obesidade, esse é um objetivo mais difícil de ser alcançado em adolescentes obesas.

A perda de peso pode restaurar as alterações hormonais associadas à SOP, com aumento das concentrações plasmáticas de SHBG e diminuição dos níveis séricos de insulina e androgênios⁶²⁻⁶³. Perdas de peso de 5 a 10% podem ser suficientes para

restabelecer a função ovariana e melhorar a resposta à indução da ovulação⁶². Assim, a modificação no estilo de vida, com dieta e exercícios físicos, deve ser considerada a primeira opção terapêutica para as mulheres com SOP e obesidade, com intuito não apenas de restabelecer a ovulação, como também para prevenir as complicações em longo prazo associadas à SOP, como *diabetes mellitus* tipo 2, hipertensão e doenças cardiovasculares⁶⁴. Estas recomendações deverão ser individualizadas e adaptadas às condições pessoais de cada adolescente⁶⁵.

Nos casos em que não se consegue êxito com uso das recomendações acima, uma das opções terapêuticas seria o uso de agentes insulino-sensibilizantes. As biguanidas e as tiazolidionas são as principais opções destes agentes usadas no tratamento da SOP, embora essas drogas atuem por mecanismos distintos de ação, ambas diminuem os níveis de insulina, promovem a ovulação e diminuem os níveis androgênicos. Por regularizar os ciclos menstruais essas drogas promovem proteção endometrial.

A metformina pertence ao grupo das biguanidas e foi aprovada pelo FDA em 1995, para o tratamento de mulheres com *diabetes mellitus* não insulino-dependente. Os prováveis mecanismos de ação da metformina referem-se à diminuição da gluconeogênese hepática, suprimindo a gluconeogênese de vários substratos, incluindo lactato, piruvato, glicerol e aminoácidos, e interferindo com o processo respiratório oxidativo mitocondrial. Além disso, a metformina aumenta o nível de cálcio intramitocondrial, que é um modulador da respiração celular⁶⁶⁻⁶⁷. Na melhora da sensibilidade tecidual à insulina, a metformina facilita o transporte de glicose, com aumento da atividade tirosina quinase nos receptores de insulina⁶⁶. A metformina não tem efeito direto sobre a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas⁶⁸.

A metformina é uma das drogas mais utilizadas atualmente no tratamento da SOP em adolescentes, como tratamento adjunto na obesidade e naqueles jovens com resistência à insulina. Reduz os níveis de insulina e aumenta a atividade do citocromo p450c17, tanto nos ovários como na adrenal. A dose indicada para o início do tratamento é de 500 mg ao dia, após a refeição da noite, com um aumento da dose em 500 mg por semana, com uma dose máxima de 2550 mg/dia. Este ajuste de dose gradual tem sido bem tolerado. Os principais efeitos colaterais são náuseas e diarreia que, em geral, diminuem após a segunda semana de tratamento⁶⁷. A ingestão da medicação dividida em duas tomadas diárias (após o café e o jantar) apresenta melhor tolerabilidade. Em caso de manutenção dos efeitos colaterais, pode-se tentar o uso da metformina de absorção gradativa, o Glifage XR[®] 500mg. A posologia na SOP é de, usualmente, 2 ou 3 comprimidos, em uma única tomada, sempre no jantar, podendo-se chegar ao máximo de 4 comprimidos. Aconselha-se iniciar o tratamento com 1 comprimido uma vez ao dia no jantar e aumentar, conforme a necessidade, a dose a cada duas semanas. Pode-se considerar o uso da dose máxima diária dividida em 2 comprimidos durante o café da manhã e 2 comprimidos durante o jantar. Sugere-se avaliação metabólica no início e a cada seis meses de tratamento. Essa droga é contraindicada em pacientes com risco de acidose láctica⁶⁹, ou seja, pacientes com insuficiência renal (creatinina > 1,4mg/dL), hepática, pulmonar avançada ou cardíaca congestiva, ou alcoolismo.

Em vários estudos, tem-se observado que a metformina é capaz de promover melhora na sensibilidade insulínica⁷⁰⁻⁷¹ e no perfil lipídico^{70, 72-73}, bem como na diminuição dos níveis séricos de insulina/glicemia de jejum e dos níveis séricos de⁴⁹ testosterona^{70, 74}. Tudo isso repercute clinicamente em provável diminuição do risco cardiovascular para mulheres com SOP.

Estudos randomizados controlados realizados em adolescentes e mulheres adultas têm demonstrado que a metformina aumenta significativamente a frequência de ciclos menstruais regulares e a ovulação em cerca de 50% e diminui os níveis de testosterona em 20%. Todavia, a diminuição nos níveis de testosterona não são suficientes para promover melhora no hirsutismo. Pode ocorrer discreta diminuição do índice de massa corporal e um pequeno aumento de HDL tem sido observado nas adolescentes que fizeram uso de metformina.

Das drogas insulino-sensibilizantes, o grupo das tiazolidionas ou glitazonas (troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona) poderia ser considerado uma opção terapêutica para mulheres com SOP; todavia, a hepatotoxicidade da troglitazona e o risco cardiovascular associado ao uso da rosiglitazona e pioglitazona não justificam o seu uso nessas meninas⁷⁵.

A tabela 4 resume os principais medicamentos utilizados em adolescentes com SOP.

Tabela 4. Principais medicamentos utilizados no tratamento da SOP em adolescentes (Modificada de Ehrmann *et al*, 2005⁵⁸)

AGENTES	MECANISMOS DE AÇÃO	VANTAGENS DESvantagens	EXEMPLOS	HIRSUTISMO ACNE
Combinação de estrogênios + progestagênios	Aumento de SHBG. Supressão LH, FSH. Supressão ovariana da produção de androgênios; progestagênios.	Exposição cíclica do endométrio a estrogênio e progestagênio. Efetivo no tratamento de hirsutismo e acne.	EE+Levonorgestrel EE+Desogestrel EE+Gestodeno EE+Acetato Ciproterona EE+Clomadinona EE+drosipirona	+
Progestagênios	Normaliza a ciclicidade endometrial.	Ciclicidade endometrial. Efeitos colaterais: retenção hídrica, mastalgia, depressão.	Progesterona micronizada Acetato Medroxiprogesterona Didrogesterona	Não melhora hirsutismo ou acne.
Antandrogênios	Inibe os androgênios e sua ligação ao receptor.	Efetivo no tratamento da acne e hirsutismo. Risco de hipercalcemia (espirolactona). Toxicidade hepática (flutamida). Teratogênese (masculinos).	Espiro lactona Flutamida Acetato de Ciproterona	+
Inibidores da 5 alfa redutase	Inibe a 5alfa redutase.	Não são específicos para isoenzima da 5 alfa redutase da unidade do folículo piloso.	Finasterida	+
Inibidores da ornitina decarboxilase	Inibe a ornitina decarboxilase.	Moderada eficácia no tratamento tópico e focal do hirsutismo.	Cloridrato de Eflornitina	+
Biguanida	Diminuição da gluconeogênese hepática. Melhora da sensibilidade tecidual à insulina. Aumento da atividade tirosina quinase nos receptores de insulina. Pode ter efeito direto na esteroidogênese ovariana.	Moderada eficácia na restauração da ciclicidade menstrual. Diminuição nos níveis de testosterona. Pode estar associada à perda de peso no início do tratamento devido aos efeitos gastrointestinais.	Metformina Metformina XR	Não têm efeito no hirsutismo clínico. Não há estudos controlados com relação à acne.
Tiazolidionas	Melhora da ação da insulina nos tecidos alvo.	Muito eficaz na redução dos níveis de insulina. Menos efetivo no tratamento do hirsutismo. Pode estar associado a ganho de peso. Eficácia moderada na restauração da ciclicidade menstrual.	Pioglitazona Rosiglitazona	

Considerações Finais

Embora o diagnóstico da SOP em adolescentes possa ser dificultado nos primeiros anos do menacme, devido à imaturidade do eixo hipotálamo hipófise ovariano, este diagnóstico deve ser considerado em toda adolescente com hirsutismo, acne persistente, irregularidade menstrual e/ou obesidade. O estabelecimento deste diagnóstico o mais rápido possível tem como finalidade minimizar as alterações clínicas e metabólicas que podem interferir na capacidade reprodutiva e evoluir para doenças crônicas degenerativas, com aumento do risco de morbidade e mortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2434-8.
2. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(3):677-705, x.
3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774-800.
4. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and fat distribution patterns in young infertile women. *Fertil Steril.* 2004;81(3):539-44.
5. Ducluzeau PH, Cousin P, Malvoisin E, Bomet H, Vidal H, Laville M, et al. Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone-binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3626-31.
6. Ibanez L, Ong K, Ferrer A, Amin R, Dunger D, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy reverses insulin resistance and reduces fat mass in nonobese adolescents with ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2600-6.
7. Orio F, Jr., Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F, Tauchmanova L, et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):2-5.
8. Rexrode KM, Pradhan A, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol.* 2003;13(10):674-82.

9. Ibanez L, de Zegher F, Potau N. Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset. *J Endocrinol Invest*. 1998;21(9):558-66.
10. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, Rosa ESAC, Silva AA, Cardoso VC, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod*. 2010;25(8):2124-31.
11. Ibanez L, Valls C, Miro E, Marcos MV, de Zegher F. Early menarche and subclinical ovarian hyperandrogenism in girls with reduced adult height after low birth weight. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(4):431-3.
12. Ibanez L, Potau N, de Zegher F. Precocious pubarche, dyslipidemia, and low IGF binding protein-1 in girls: relation to reduced prenatal growth. *Pediatr Res*. 1999;46(3):320-2.
13. Ibanez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(10):3558-62.
14. Ibanez L, Potau N, Chacon P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia*. 1998;41(9):1057-63.
15. Ibanez L, Ong K, de Zegher F, Marcos MV, del Rio L, Dunger DB. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(3):372-9.
16. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev*. 2000;21(6):671-96.
17. Ibanez L, de Zegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(8):2691-5.
18. Ibanez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3526-30.
19. Ibanez L, Potau N, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Marcos MV, De Zegher F. Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5702-5.
20. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(23):10619-23.
21. De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, la Marca A, Morgante G. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(1):99-102.
22. Ibanez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3251-5.
23. Reis RM, Foss MC, de Moura MD, Ferriani RA, Silva de Sa MF. Insulin secretion in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome and its relationship with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol*. 1995;9(1):45-50.
24. Premoli AC, Santana LF, Ferriani RA, Moura MD, De Sa MF, Reis RM. Growth hormone secretion and insulin-like growth factor-1 are related to hyperandrogenism in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005;83(6):1852-5.
25. Kristiansen SB, Endoh A, Casson PR, Buster JE, Hornsby PJ. Induction of steroidogenic enzyme genes by insulin and IGF-I in cultured adult human adrenocortical cells. *Steroids*. 1997;62(2):258-65.

26. Cacciatori V, Bellavere F, Pezzarossa A, Delleria A, Gemma ML, Thomaseth K, et al. Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):2828-35.
27. Suikkari AM, Koivisto VA, Rutanen EM, Yki-Jarvinen H, Karonen SL, Seppala M. Insulin regulates the serum levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(2):266-72.
28. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):492-7.
29. Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1275-83.
30. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):1929-35.
31. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989;38(9):1165-74.
32. Alexander-Bridges M, Buggs C, Giere L, Denaro M, Kahn B, White M, et al. Models of insulin action on metabolic and growth response genes. *Mol Cell Biochem.* 1992;109(2):99-105.
33. Peppard HR, Marfori J, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(6):1050-2.
34. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 1999;22(1):141-6.
35. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):165-9.
36. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, eds. *Polycystic ovary syndrome.* Boston: Blackwell Scientific; 1992:377-84.
37. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7.
38. Apter D, Vihko R. Serum pregnenolone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, testosterone and 5 alpha-dihydrotestosterone during female puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45(5):1039-48.
39. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Paradisi R, Ruggeri S, Bolelli G, et al. Menstrual irregularities in adolescents: hormonal pattern and ovarian morphology. *Horm Res.* 1986;24(4):269-79.
40. Venturoli S, Porcu E, Gammi L, Magrini O, Fabbri R, Paradisi R, et al. Different gonadotropin pulsatile fashions in anovulatory cycles of young girls indicate different maturational pathways in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(4):785-91.
41. Fernandes AR, de Sa Rosa e Silva AC, Romao GS, Pata MC, dos Reis RM. Insulin resistance in adolescents with menstrual irregularities. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2005;18(4):269-74.
42. Avvad CK, Holeuwerger R, Silva VC, Bordallo MA, Breitenbach MM. Menstrual irregularity in the first postmenarchal years: an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol.* 2001;15(3):170-7.

43. Coviello AD, Sam S, Legro RS, Dunaif A. High prevalence of metabolic syndrome in first-degree male relatives of women with polycystic ovary syndrome is related to high rates of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4361-6.
44. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-7.
45. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140(7):815-30.
46. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3666-72.
47. Mendelson EB, Bohm-Velez M, Joseph N, Neiman HL. Gynecologic imaging: comparison of transabdominal and transvaginal sonography. *Radiology.* 1988;166(2):321-4.
48. Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51(6):779-86.
49. Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3 Suppl):S95-104.
50. Ciaraldi TP, Aroda V, Mudaliar S, Chang RJ, Henry RR. Polycystic ovary syndrome is associated with tissue-specific differences in insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):157-63.
51. Paula Martins W, Santana LF, Nastri CO, Ferriani FA, de Sa MF, Dos Reis RM. Agreement among insulin sensitivity indexes on the diagnosis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome and ovulatory women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;133(2):203-7.
52. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(2):281-7.
53. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.
54. IDF. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *International Diabetes Federation.* Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/Mets_definition_children.pdf. Accessed 29/10/2010.
55. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):2-6.
56. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am.* 2008;92(5):1163-92, xi.
57. Santana LF, Ferriani RA, Sa MF, Reis RM. [Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(4):201-9.
58. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1223-36.
59. Woods KS, Reyna R, Azziz R. Effect of oral micronized progesterone on androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1125-7.
60. Bagis T, Gokcel A, Zeyneloglu HB, Tarim E, Kilicdag EB, Haydardedeoglu B. The effects of short-term medroxyprogesterone acetate and micronized progesterone on glucose metabolism and lipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4536-40.

61. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1105-20.
62. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;36(1):105-11.
63. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril.* 1994;61(4):598-604.
64. Pasquali R, Gambineri A. Role of changes in dietary habits in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2004;8(4):431-9.
65. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update.* 2004;10(3):267-80.
66. Dominguez LJ, Davidoff AJ, Srinivas PR, Standley PR, Walsh MF, Sowers JR. Effects of metformin on tyrosine kinase activity, glucose transport, and intracellular calcium in rat vascular smooth muscle. *Endocrinology.* 1996;137(1):113-21.
67. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med.* 2002;137(1):25-33.
68. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(9):541-9.
69. Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care.* 1997;20(6):925-8.
70. Santana LF, de Sa MF, Ferriani RA, de Moura MD, Foss MC, dos Reis RM. Effect of metformin on the clinical and metabolic assessment of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19(2):88-96.
71. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2000;73(6):1149-54.
72. Nardo LG, Rai R. Metformin therapy in the management of polycystic ovary syndrome: endocrine, metabolic and reproductive effects. *Gynecol Endocrinol.* 2001;15(5):373-80.
73. Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, Subbiah MT, Weber K, Illig E, et al. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism.* 2001;50(7):856-61.
74. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):139-46.
75. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-71.